Aus der Universitäts - Hautklinik - Rostock
(Stellv. Direktor: Privat-Dozent Dr. H. Nagell)

Fünf Jahre Malariabehandlung chronischer Gonorrhoe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin

Vorgelegt von

Paul Berggreen

aus Flensburg

Tag der Promotion: 8. I. 1934

138

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: **Prof. Dr. H. Gocht**
Referent: **Prof. Dr. W. Frieboes**

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Arbeit wird ungekürzt in der
Dermatologischen Wochenschrift erscheinen

Fünf Jahre Malariabehandlung chronischer Gonorrhoe

von

P. Berggreen

Die Beurteilung der Impfmalaria als Behandlungsmethode der Gonorrhoe ist nicht einheitlich. Eine Reihe namhafter Autoren lehnt sie aus theoretischen Ueberlegungen überhaupt ab (Bruck, Delbanco, Kerl, Schönfeldt u. a.). Von den Kliniken, an denen diese Behandlungsart geübt wird, berichtete der überwiegende Teil über mehr oder weniger günstige Resultate (Heuck, Spiethoff, Frey, Grütz usw.), während andere auf Grund ihrer Erfahrungen die Impfmalaria ablehnen (Nast, Gasparian). Ende 1931 berichtete Werther in der Dermatologischen Wochenschrift über Erfahrungen an 510 Fällen. In der gleichen Wochenschrift 1932 äußert Martini (Tropeninstitut), als berufener Kenner der Malaria eingehend seine Bedenken.

Das zur Verfügung stehende Material der Rostocker Hautklinik während der Jahre 1928 bis 1932 umfaßt 233 Fälle. Bis auf 5 Ausnahmen handelt es sich in allen Fällen um chronische Gonorrhoen, d. h. solche Fälle von Gonorrhoe, die mindestens 3 Monate bestanden und außerhalb behandelt waren oder mindestens 2 Monate in der Klinik (selbst unter Anwendung von 2—4maliger Injektion lebender Gonokokken-Vaccine) nicht zur Heilung zu bringen waren.

Die Uebersichtstabelle läßt erkennen, wie weit diese Fälle chronischer Gonorrhoe im einzelnen mit Komplikationen versehen waren.

Behandelte Fälle 1928 bis 1932
233 Fälle.

	akut. Go.	chron. Gonorrhoe			mit Lues				
		ohne	mit Kompl.		I/II	Latens		III	
Frauen	—	52	50	2	3	4	6	—	= 117
Männer	5	53	38	9	1	6	2	2	= 116
				mehrere		Wa-R —	Wa-R +		

(paraurethrale Gänge, Urethral-Infiltrate, Affektionen der Thyssondrüse sind hier nicht als Komplikationen gewertet).

Der Altersaufbau dieser Fälle ergibt für Frauen ein Durchschnittsalter von 21 Jahren, für Männer von 25 Jahren. Das entspricht genau den Erfahrungen W e r t h e r's. Die jüngste Frau zählte 14, der jüngste Mann 15 Jahre. Erwähnenswert ist, daß 50% aller behandelten Frauen und 20% aller behandelten Männer nicht volljährig waren.

Der Impfstamm hat in den 5 Jahren etwa 120 Passagen durchlaufen. Der Impfstamm erscheint gametenfrei. Die Weiterimpfung auf Gonorrhoekranke erfolgte nur von luesfreien Stämmen. Die für Malariabehandlung ausreichend betrachtete Zahl der Anfälle betrug 8—12. Der Ablauf der Malariaanfälle selbst erfolgte im quotidiana- oder tertiana-Typ. Bei intravenöser Impfung war das Verhältnis 1 : 1, bei subkutaner Impfung aber 1 : 4. Ferner war ganz unabhängig von der Art der Impfung ein Ablauf im tertiana-Typ umso eher zu erwarten, je länger die Inkubationszeit war. Demnach konnte bei subkutaner Impfung und langer Inkubation mit großer Wahrscheinlichkeit ein tertiana Ablauf erwartet werden.

Die Inkubation dauerte bei intravenöser Impfung kürzestens einen Tag, bei subkutaner Impfung längstens 21. Tage.

Unter den 233 Fällen ist die Impfmalaria 4mal nicht angegangen. Es handelte sich nur um intravenöse Impfungen. Provokationsmethoden versagten. In allen Fällen gelang aber die zweite Impfung nach Ablauf der Zeit, die für Inkubationen längstens zu erwarten war.

In 16 Fällen ist die Impfmalaria vorzeitig erloschen, meistens mit dem 7. bis 8. Anfall. Aktivierung gelang in 4 Fällen, in einem Fall nicht. Im übrigen wurde die Zahl der Anfälle als ausreichend angesehen. Zur Aktivierung wurde Caseosan, Aolan oder Omnadin, ferner Höhensonne und Röntgenbestrahlung der Milz verwandt.

Der Hgb-Abfall betrug durchschnittlich 15—25%, nur in wenigen Fällen mehr, bis maximal 50—55%. Als niedrigster Wert wurde 40% Hgb nicht unterschritten. Während der Anfälle wurde jeder Patient mit etwa 1/2 der üblichen Dosis digitalisiert. Der Wert der Digitalis-Therapie mag umstritten sein, jedenfalls wurde niemals ein ausgesprochener Kollaps beobachtet. Die letzten Malariaanfälle wurden gelegentlich mit kleinen Dosen Chinin „gedrückt". Der Impfstamm reagierte gegen Chinin und gegen symptomatisch verabreichtes Pyramidon auffallend empfindlich.

Die Kupierung ist in den ersten Jahren mit 7—8tägiger Gabe von 3/4 Gramm Chinin per os, seit 1930 mit durchschnittlich 6,0 Chinin (davon die Hälfte intravenös als Chininum hydrochloricum) durchgeführt worden. Die Kupierung per os hat in 3 Fällen nicht genügt! Es ist in diesen Fällen 2, 3 und 5 Wochen nach dem letzten Malaria-Anfall Fieber ohne sonst feststellbare Komplikationen mit positivem Plasmodienbefund beobachtet worden (ein Fall Kriegsteilnehmer). Nochmalige Chininkupierung intravenös bei genügend langer Beobachtung hatte Erfolg.

Bei Frauen blieb in der Hälfte aller Fälle die normale Periode ungestört. Waren Menses in der zweiten Hälfte der Fieberzeit zu erwarten, sind sie oft verspätet, etwa 14 Tage nach dem letzten Malariaanfall eingetreten. Völlig ausgesetzt haben sie in 10% aller Fälle. Mennorrhagien waren nach Malaria gelegentlich geheilt. Einsetzender Abort wurde nur einmal während Chininkupierung beobachtet.

Nagell und Langhans stellten schon 1928 bei den bis dahin mit Impfmalaria behandelten, luesfreien Gonorrhoefällen in einem hohen Prozentsatz eine unspezifische WaR während der letzten Fieberanfälle und rasches Abklingen bei Kupierung fest. Bei anamnestisch, klinisch und serologisch luesfreien Personen läßt sich heute an fast 100 Fällen nach zahlreichen Kontrollen feststellen, daß ein unspezifischer Ausfall der WaR in 95% aller Fälle vorhanden ist.

Erst vom 6. Anfall ab beginnt diese unspezifische Reaktion, unmittelbar beim 10. Anfall fiel sie in 75% aller Fälle ++++ aus, um nach 7—12 Tagen völlig abzuklingen. Der Liquor bleibt dabei normal. (6 Untersuchungen mittels Lumbalpunktion beim 10. Anfall.) Beim Pyrifer bestand nie eine unspezifische WaR.

Die Gonorrhoekomplementbindungsreaktion, die an der hiesigen Klinik mit 3 verschiedenen Extrakten ausgeführt wird, zeigt an ebenfalls 100 Fällen kein eindeutiges Verhalten. Immerhin ist bemerkenswert, daß diese Reaktion bei den durch Impfmalaria nicht geheilten Fällen weiterhin oft unverändert positiv blieb. Ein Ansteigen der Komplementbindungsreaktion während der Malaria war nur in 50% der Fälle vorhanden. Als Ausdruck der Heilung nach Impfmalaria war in vielen Fällen ein Abklingen der Komplementbindungsreaktion festzustellen.

Blutgruppenbestimmungen sind vor der Ueberimpfung kaum ausgeführt worden. Sie waren unnötig, da in der Klinik fiebernde, überimpfungsfähige Malariastämme aller Blutgruppen erklärlicherweise doch nicht zur Verfügung standen. Außerdem wurden bei allen 233 Ueberimpfungen auch ohne Kenntnis der Blutgruppenzugehörigkeit niemals ein ernster Zwischenfall beobachtet. Nur in einem Fall einer intravenösen Uberimpfung wurde eine unmittelbar einsetzende, rasch abklingende Urticaria gesehen (Empfänger Blutgruppe o, von B.).

Neben diesen allgemeinen Erfahrungen beim Ablauf der Impfmalaria folgen kurz einige Beobachtungen zur Frage der Schwere des Eingriffs der Impfmalaria. Jeder Malariaimpfung ist eine eingehende Untersuchung des Internisten vorausgegangen, die das Fehlen einer Gegenindikation bestätigen mußte. Unter dieser Voraussetzung wurde eine Malariabehandlung mit Erfolg und ohne Schaden für den Patienten trotz folgender pathologischer Befunde durchgeführt: 3mal leichter ausgeglichener Mitralfehler, einmal Mesaortitis luica, 4mal sekundäre Anaemie (meist infolge Mennorrhagien), 5mal leichte Hyperthyreose, je einmal röntgenologisch nachweisbare Gallensteinblase (3 Wochen vorher letzter Anfall), ausgesprochener Superaciditätsbeschwerden, ungewöhnliche Adipositas, kurz vorher stattgehabten Aborts, ausgeheilter Lungentbc (Rö. verkalkt) und destruierende Hüftgelenksaffektion.

Nur in 6 Fällen mußte die Malariabehandlung vorzeitig unterbrochen werden, und zwar 4mal wegen übermäßigen Hgb-Abfalls, je einmal wegen starken Erbrechens auf der Höhe der Anfälle, ungewöhnlicher Milzschwellung und zu starker Allgemeinbeschwerden.

Gasparian (Rußland) lehnt die Impfmalaria ab, weil sie den Tripper in allen Stadien verschlechtere und er bei 114 Fällen 223 Komplikationen (?) entstehen sah. Werther bezeichnet diese Angabe als ganz unverständlich. Wir haben an 233 Fällen nur in 3 Fällen eine während der Fieberzeit neuauftretende Komplikation beobachtet, und zwar je einmal Prostatitis, Epididymitis und Adnexitis. Alle bestehenden Komplikationen sind im Verlauf der Impfmalaria sonst mehr oder weniger gebessert worden. Bei Frauen mit Komplikationen der oberen Genitalwege (meist Adnexitiden) ergab die fachärztliche gynaekologische Untersuchung unmittelbar vor und nach Malariabehandlung in 60% der Fälle eine weitgehende Besserung, 40% zeigten den gleichen Befund. Schon Langhans und Schmidla berichteten diese Erfahrungen der Malariabehandlung bei Adnexitiden.

Eine Einwirkung der Malariabehandlung zeigt sich schon während der Inkubation. Die Gewichtsabnahme während dieser Zeit war erwähnt. Bahn und Langhans konnten an der hiesigen Klinik während der Inkubation zunehmende Stoffwechselsteigerung feststellen. Die vorausgehende lokale Behandlung wurde deshalb möglichst bis zu den ersten Anfällen durchgeführt.

Die Malariabehandlung wurde von den Patienten beiderlei Geschlechts häufig erbeten, sie wurde wegen des milderen Ablaufs der Anfälle dem Pyrifer vorgezogen. Die Impfmalaria wurde neben den anderen Behandlungsmethoden auf allgemeinen Stationen durchgeführt. Eine Gefährdung Unbeteiligter durch die Malaria wurde nie bemerkt. Martini's Bedenken gelten auch der üblichen kurzen Kupierung, eine Ausheilung sei nach Kupierung keineswegs sicher. Die perorale Kupierung versagte in der Tat an unserem Material in 3 Fällen! Bei der in den letzten Jahren teilweise intravenösen Kupierung und der längeren Nachbehandlung und damit auch besseren Kontrolle ist ein solches Vorkommen nicht mehr beobachtet worden. Auch ist in den letzten 5 Jahren der Klinik eine Kenntnis unzureichender Kupierung unserer Fälle von anderer Seite nicht zugegangen.

Die Malariabehandlung wurde in 6 Fällen (s. oben) wegen bedrohlicher Erscheinungen vorzeitig abgebrochen. Darüber hinaus sind während der Jahre 1928 bis 1932 an den 233 mit Malaria behandelten Gonorrhoe-Fällen nur 2 ernstere Schäden beobachtet worden, die kurz mitgeteilt seien:

[Junger Mann mit chronischer Gonorrhoe, der während der Kupierung der Impfmalaria nicht fieberfrei wurde, sondern zunehmend septische Temperaturen zeigte. Das Krankheitsbild glich einer Sepsis unklarer Herkunft (Go-Sepsis?), in dessen Verlauf eine ausgesprochene Pancarditis auftrat. Nach 3monatiger klinischer Behandlung ist diese Pancarditis ohne erkennbare Beeinträchtigung ausgeheilt.

Junge Frau mit Urethral-Go und Lues II wurde wegen ausgesprochener Salvarsanresistenz mit Impfmalaria behandelt. Hier sind ebenfalls nach Kupierung unregelmäßige Temperaturen geblieben, die durch eine aktivierte Lungentuberkulose bedingt waren. Die Patientin unterliegt zur Zeit einer beiderseitigen Pneumothoraxbehandlung. Vom Internisten war bei der üblichen Untersuchung vor Malariaimpfung keine Gegenindikation angenommen worden. (Dieser Fall ist streng genommen kaum als Zwischenfall der Impfbehandlung chronischer Gonorrhoe zu betrachten, weil die Indikation zur Malariabehandlung nicht durch die Urethral-Go, sondern wegen der salvarsanresistenten Lues gegeben war.)]

Die Impfmalaria ist demnach sicher keine gefahrlose Behandlungsmethode. Sie verlangt außerordentliche Achtsamkeit bei der Durchführung.

Welche Erfolge zeigte nun die Malariabehandlung chronischer Gonorrhoe? Es sei ausdrücklich betont, daß ein Erfolg der Malariabehandlung bei unserem Material nur dann angenommen ist, wenn unmittelbar nach dem letzten Anfall niemals mehr Gonokokken auch trotz ausreichender Provokationsmethoden nachzuweisen waren, obwohl vorher bei 2monatiger Behandlung keine Heilung zu erreichen war.

Von 233 Fällen waren nach Malaria noch positiv 28 Fälle = 12%, und zwar:

von 117 Frauen 11 Fälle = 10%
von 116 Männern 17 Fälle = 15%.

Das bedeutet bei chronischer, 2 Monate vergeblich behandelter, oft komplizierter Gonorrhoe ein Heilungserfolg von 90% für Frauen, 85% für Männer.

Dieses günstige Resultat gewinnt noch an Bedeutung, wenn man die relativ kurze Behandlungszeit berücksichtigt. Der Zeitpunkt von der Impfung bis zur Entlassung ohne Nachbehandlung, aber mit ausreichenden Reizmethoden betrug durchschnittlich:

für Frauen 54,7 Tage (36—66 Tage)
für Männer 36,1 Tage (22—58 Tage)

Anschließend an die Malariabehandlung wurde in $^2/_3$ aller Fälle zur Sicherheit und besseren Kontrolle eine kurze Nachbehandlung von 2—3 Wochen angeschlossen. Eine längere Nachbehandlung nach Malaria zeigte auch bei den durch Impfmalaria nicht geheilten Fällen oft schnelle Erfolge. Die Dauer der eventuellen Nachbehandlung ist allen obigen Durchschnittszahlen zuzurechnen.

Ein Vergleich mit anderen Fiebermethoden, insbesondere Pyrifer, ist nach unserem Material deshalb schwierig, weil die schwereren Fälle von Gonorrhoe von vornherein eher einer Malariabehandlung unterzogen wurden. Zugunsten der Impfmalaria gegenüber Pyrifer spricht jedoch der Umstand, daß wiederholt nach ergebnisloser Pyriferbehandlung die Impfmalaria Erfolge hatte und trotz günstigeren Krankenmaterials der Heilungserfolg für Pyrifer nicht so hoch liegt. Nach erfolgloser Malariabehandlung konnte ferner die maximale Gono-Yatren-Behandlung in 4 Fällen nur einmal Erfolg bringen: monatelange Nachbehandlung war erforderlich.

Bei der Indikation zur Impfmalaria ist wohl auch der Umstand zu berücksichtigen, ob die Behandelten nach ihrer ganzen Einstellung eine gewisse Gewähr dafür bieten, sich nicht zu leicht einer Neuinfektion auszusetzen. Ist es doch bedauerlich, daß unter unserem Material 3 Kranke nach erfolgreich durchgeführter Malariabehandlung innerhalb eines Jahres mit neuerworbener Gonorrhoe zur klinischen Behandlung kamen.

Literatur

Gasparjan: Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 26.

Heuck: Derm. Ztschr. 1928, 53.

Hofmann: Derm. Ztschr. 1927, 49.

Kumer: Kongreß Kopenhagen 1930.

Langhans: Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankheiten Bd. 31 1929 und Bd. 32, 1930.

Lenz: Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 26.

Martini: Derm. Wochenschr. 1932, 43.

Nagell, Mediz. Klinik 1928, 10.

Nast-Riebe: Derm. Ztschr. 1932, Bd. 60.

Scherber: Wiener klin. Wochenschr. 1927, 44.

Spiethoff: Zentralbl. f. Haut- u. Geschl.-Krankh. 28.

Werther: Derm. Wochenschr. 1931, 49.

Ferner: Derm. Wochenschr. 1931, Umfrage (Bruck, Frey, Grütz, Kerl, Schönfeldt).

Lebenslauf

Geboren bin ich Paul, Christian Berggreen in Flensburg am 14. März 1904 als Sohn des Volksschullehrers Hans Berggreen und seiner Frau Anna geb. Franzen.

Nach dreijährigem Volksschulbesuch habe ich die Lauenburgische Gelehrtenschule, Landes-Gymnasium zu Ratzeburg besucht und hier Ostern 1923 die Reifeprüfung erhalten.

Das medizinische Studium habe ich 4 vorklinische Semester in Marburg, 6 klinische Semester in München und Kiel betrieben; das Staatsexamen habe ich in Kiel im Frühjahr 1928 abgelegt.

Nach Ableistung des praktischen Jahres habe ich die Approbation am 23. Juli 1929 erhalten.

Seither bin ich als Assistent an verschiedenen Anstalten tätig gewesen. Zunächst an den inneren Abteilungen des Katharinen-Hospitals Stuttgart und Diak.-Krankenhauses Duisburg, bis Sommer 1931. Vom Sommer 1931 bis Frühjahr 1933 war ich Assistent an der Universitäts-Hautklinik Rostock.

Seit dem 1. April 1933 bin ich Assistent der Universitäts-Hautklinik Berlin.